Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
des Instituts für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf

( Leiter : Prof . Dr . med . J . O . Arndt )

# DIE REVERSIBLE BLOCKADE KARDIALER C-AFFERENZEN DURCH LOKALANÄSTHESIE DER PERIKARDHÖHLE MIT PROCAIN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

HEIKE WIEBE

( 1981 )

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535716_0052

Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
des Instituts für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf

( Leiter : Prof . Dr . med . J . O . Arndt )

# DIE REVERSIBLE BLOCKADE KARDIALER C-AFFERENZEN DURCH LOKALANÄSTHESIE DER PERIKARDHÖHLE MIT PROCAIN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

HEIKE WIEBE

( 1981 )

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Arndt

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Thämer

## 1 Einleitung

Die im folgenden beschriebenen Experimente wurden mit dem Ziel unternommen, für nicht-myelinisierte vagale Herzafferenzen die Blockierungskonzentrationen für intrakardial applizierte Lokalanästhetika, speziell für Procain, zu ermitteln. Informationen darüber sind aus verschiedenen Gründen von Interesse, zum einen zur Erklärung der differentiellen Wirkung von Lokalanästhetika auf verschiedene Faserkategorien, zum anderen im Hinblick auf Methoden zur gezielten Denervierung des Herzens bei der Analyse bestimmter Herzreflexe, z.B. Regulation von Herzfrequenz und Blutvolumen (Linden, 1976; Gauer & Henry, 1976; Öberg & Thorén, 1970 und 1973). Gerade unter dem letzten Gesichtspunkt ist die perikardiale Lokalanästhesie, im folgenden abgekürzt PLA, in der Vergangenheit mit dem Ziel der selektiven und reversiblen Ausschaltung des Herzens als reflexogener Zone bereits mehrfach angewandt worden (Thorén, 1973; Scher, 1977; Goetz, Wang, Fater & Sundet, 1978).

Es steht nun außer Zweifel, daß man durch intraperikardiale Applikation von Lokalanästhetika in genügend hoher Konzentration das Herz reversibel denervieren und damit die von ihm ausgehenden Reflexe ausschalten kann, doch ist bisher die Frage noch nicht untersucht, ob und inwieweit es durch geeignete Abstufung der Konzentrationen möglich ist, die verschiedenen Komponenten der im einzelnen recht verwickelten Herzinnervation (d.h. afferent gegenüber efferent, sympathisch gegenüber parasympathisch, bzw. myelinisiert gegenüber nicht-myelinisiert) gezielt zu blockieren, obwohl aus morphologischen Gründen eine derartige Möglichkeit durchaus denkbar ist.

Auf der e f f e r e n t e n Seite z.B. unterscheiden sich nämlich die Herznerven u.a. durch die Lokalisation ihrer Ganglien. Die sympathischen Ganglien liegen extraperikardial, die vagalen hingegen intraperikardial (Summerfield & Coakly, 1958), so daß man vom Perikard her mit Lokalanästhetika im ersten Fall nur postsynaptische Fasern, im zweiten Fall jedoch neben den postsynaptischen Fasern auch die Synapsen selbst

erreicht. Dieser Unterschied ist insofern interessant, als bekanntlich die synaptische Transmission gegenüber Lokalanästhetika wesentlich empfindlicher als die axonale Leitung (Atanacovic & Dalgaard - Mikkelsen, 1951) ist, und in der Tat ließen sich vagale efferente Antriebe auf das Herz mit nur einem Zehntel derjenigen Konzentration reversibel blockieren, die zur Ausschaltung sympathischer Antriebe nötig war (Pohl, 1980).
Die A f f e r e n z e n unterscheiden sich durch den Grad ihrer Myelinisierung, d.h. es gibt myelinisierte und nicht-myelinisierte Afferenzen. Dieser Faktor ist ebenfalls für die Empfindlichkeit der Axone gegenüber Lokalanästhetika maßgeblich; denn zumindest für myelinisierte Axone ist die Procainempfindlichkeit um so größer, je geringer der Myelinisierungsgrad ist (Nathan & Sears, 1961; Franz & Perry, 1974; Strichartz, 1976). Demnach wäre also auch auf der afferenten Seite eine differenzierte Blockierbarkeit denkbar. Bis jetzt sind zwar die Blockierungskonzentrationen für die m y e l i n i s i e r t e n Axone, die nur 25 % der Herzafferenzen ausmachen (Agostoni, Chinnock, DeBurgh Daly & Murray, 1957), bekannt (Pasch, 1979), nicht aber die für das Hauptkontingent der Herzafferenzen, die zur n i c h t - m y e l i n i s i e r t e n Faserkategorie zählen. Gerade den nicht-myelinisierten Herzafferenzen wird von verschiedener Seite eine dominierende Rolle bei der reflektorischen Kreislaufsteuerung zugewiesen (Donald & Shepherd, 1976). Um also auch für diese interessante Faserkategorie die Procainempfindlichkeit zu ermitteln, wurden die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuche vorgenommen.

Doch über den praktischen Aspekt der Nützlichkeit der PLA zur reversiblen und selektiven Ausschaltung kardialer Herzafferenzen hinaus stellt sich die prinzipielle Frage der Procainempfindlichkeit nicht-myelinisierter Axone auch aus theoretischer Sicht; denn bisher ist noch unentschieden, ob allgemein myelinisierte oder nicht-myelinisierte Axone durch Lokalanästhetika schneller und leichter zu blockieren sind. Hinweise gibt es in beiden Richtungen. Die meisten Autoren beschreiben die nicht-myelinisierten Fasern als empfindlicher,

bzw. stellen sie den dünnsten myelinisierten gleich (Nathan & Sears, 1961; Franz & Perry, 1974; Strichartz, 1976), andere aber behaupten das Gegenteil (Everett & Toman, 1952; Everett & Goodsell, 1954). Diese widersprüchlichen Ergebnisse basieren auf Untersuchungen an isolierten Nervenpräparaten, wobei die Blockierbarkeit anhand elektrisch evozierter Potentiale, seien es nun Einzelspikes (Franz & Perry, 1974) oder Summenaktivitäten (Nathan & Sears, 1961; Everett & Toman 1952; Everett & Goodsell, 1954), untersucht wurde. Da aber elektrische Stimulationen mit übermaximalen Reizspannungen nur bedingte Rückschlüsse auf die pharmakologische Wirkung der Lokalanästhetika zulassen, war es deshalb auch von Interesse, diese generell für die pharmakologische Wirkung der Lokalanästhetika interessante Frage an s p o n t a n a k t i v e n nicht-myelinisierten Axonen zu überprüfen.

## 2 Methoden

### 2.1 Vorbereitung der Tiere

Die Blockierung von nicht-myelinisierten vagalen Herzafferenzen durch PLA wurde an insgesamt 26 Katzen durchgeführt. Die Narkose wurde jeweils mit Ketamine (10 mg/kg Kg. i.m.) eingeleitet, woraufhin die Tiere zunächst orotracheal intubiert und über eine Starlingpumpe mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden. Nach Anlegen eines venösen Zuganges wurde die Narkose mit Chloralose (50 - 70 mg/kg Kg. i.v.) weitergeführt. Die diffizile Präparation aktiver Einzelfasern aus dem Herzvagus erforderte eine absolute Ruhigstellung der Tiere, weshalb sie mit Pancuronium (0,5 mg i.v.) paralysiert wurden. Die Körpertemperatur, fortlaufend rektal gemessen, wurde mittels einer Infrarotlampe auf ca. 37° C gehalten.

### 2.2 Chirurgische Präparation

Für die Instillation des Lokalanästhetikums wurde durch eine linksseitige, interkostale Thorakotomie ein flexibler, am Ende mehrfach perforierter PVC-Katheter wasserdicht in das Perikard eingenäht. Um einen Übertritt des Procains über die Nahtstelle in den Thorax auf jeden Fall zu vermeiden, wurde

das Perikard mit Histoacryl Blau abgedichtet.
Zur Präparation der Nervenfasern wurde der gesamte Vagusstamm von seiner Scheide befreit, durchtrennt und das distale Ende mittels Uhrmacherpinzetten soweit aufgefasert, bis über die Pt-Ir-Ableitelektroden Aktionspotentiale einer einzigen, höchstens zweier verschiedener Afferenzen zu registrieren waren. Die Faserpräparation erfolgte mit Hilfe eines Operationsmikroskopes und, um Austrocknung zu vermeiden, unter körperwarmem Paraffinöl, dessen Temperatur (37° C) ebenfalls laufend kontrolliert wurde.
Bei 15 Katzen wurde auf diese Weise lediglich der zervikale Vagus präpariert, meist auf der rechten, in 3 Fällen auf der linken Seite. Dabei wurden die Ableitelektroden möglichst weit proximal angebracht, um einen zur Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit günstigen Abstand von etwa 4 cm zwischen Ableit- und Stimulationselektroden (s.u.) zu erhalten.

Bei 10 Katzen wurde zur Faserung und Ableitung der Aktivität der thorakale Anteil des rechten Vagus direkt proximal vom Abgang seiner Herzäste gewählt. Dazu wurde der Thorax rechts parasternal eröffnet und der Vagus zwischen V. und A. subclavia her bis zum Herzen verfolgt und freipräpariert. Meist waren zwei Herzäste zu identifizieren, zu deren Darstellung die V. azygos unterbunden und durchtrennt werden mußte. Die Stimulationselektroden wurden distal, die Ableitelektroden einige Zentimeter proximal vom Abgang der Herzäste angebracht. Distal dieser Anordnung, d.h. vor Eintritt des Vagus in den Bauchraum, wurde dieser ganz durchtrennt, um die von dort kommenden Signale auszuschalten.

In sieben zusätzlichen Experimenten wurde nach Abschluß der Blockierungsversuche an den oben beschriebenen Einzelfaserpräparationen die Procainwirkung auf die Summenaktivität eines der unteren vagalen Herzäste studiert. Dazu wurde lediglich die äußere Nervenscheide entfernt und der Ast als Ganzes, d.h. ohne Auffaserung auf die Ableitelektrode gelegt (Auffaserung und Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit wären an dieser Stelle wegen der Kürze des Nervs nicht möglich gewesen).

2.3 Ableitung der Nervenaktionspotentiale und Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit

Zur Ableitung der Nervenaktionspotentiale wurden bipolare Platin-Iridium-Elektroden eigener Bauart gewählt. Nach Verstärkung der Signale über einen Tektronix-low-noise-amplifier Typ 122 wurden diese zum einen auf einem Tektronix T 935 35 MHz Oszilloskop dargestellt, zum anderen konnten sie über Lautsprecher abgehört werden (Methode siehe Arndt, Morgenstern & Samodelov, 1976).

Da nur solche Fasern untersucht werden sollten, die in die Kategorie der C-Fasern fallen, d.h. deren Leitungsgeschwindigkeit unter 2,5 m/s liegt, mußte in jedem Versuch zunächst die Leitungsgeschwindigkeit der jeweiligen Faser bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurden einige Zentimeter distal von den Ableitelektroden am Vagus Stimulationselektroden in Form von Kupferdrahtschlingen angebracht. Die Elektrostimulation erfolgte über eine Isolationseinheit mit Spannungen bis zu 50 V und einer Reizdauer von 0,1 ms. Das Intervall zwischen dem Reizartefakt und Beginn des auf diese Weise evozierten Potentials - welches in der Form genau dem spontanen Aktionspotentials derselben Faser gleichen mußte - wurde als Leitungszeit definiert und war auf dem Oszilloskop, dessen Zeitbasis für diese Messung vom verzögerten Synchronisationsimpuls des Stimulators gesteuert wurde, abzulesen. Die Nervenleitgeschwindigkeit berechnete sich dann als Quotient aus dem Abstand zwischen Stimulations- und Ableitelektroden und der Leitungszeit.

2.4 Meßparameter

Während der Versuche wurden folgende Parameter laufend gemessen und aufgezeichnet: die Originalaktionspotentiale sowie ihre Anzahl pro Zeiteinheit, die sogenannte mittlere Entladungsrate (Spikes/s), der Aortendruck und der zentralvenöse Druck, durch Katheter gemessen, die von einer Femoralarterie bzw. -vene aus in die Aorta ascendens bzw. den rechten Vorhof vorgeschoben wurden, das EKG und die Herzfrequenz, die über einen EKG-gesteuerten Kardiotachometer (Beckman Instruments 9857) abgeleitet wurde. Zur Zählung wurden die Aktionspotentiale zunächst verstärkt und mit

einem Schmitt-Trigger in Rechteckimpulse umgewandelt. Die Nullsetzung des Zählers erfolgte entweder alle 1 bis 5 Sekunden oder synchron mit dem EKG, d.h. die Spikeaktivität wurde als Spikezahl pro Zeiteinheit (mittlere Entladungsrate) oder als Spikezahl pro Herzaktion dargestellt. Für die Aortendruckmessung wurde ein Kathetersystem mit einem Statham 23 dB Transducer mit einer Resonanzfrequenz von 60 Hz verwandt. Alle aufgeführten Parameter wurden durch einen Beckman-8-Kanal-Direktschreiber registriert und zusätzlich auf einem Magnetband gespeichert, um sie später zur detaillierten Analyse bei geeigneter Bandgeschwindigkeit noch einmal abspielen zu können.
Während der sieben Versuche, bei denen die Gesamtaktivität eines Herznervs abgeleitet wurde, wurde außer den Einzelsignalen noch der gesamte Geräuschpegel aufgezeichnet. Dazu wurden die Signale über ein Bandpaßfilter zu einem Integrator geleitet, desssen Zeitkonstante zwischen 0,1 und 7 s variiert wurde. Zur Nulleinstellung des Integrators auf dem Schreiber wurde die Nervenaktivität durch Kälteblockade kurzfristig ausgeschaltet, und zwar über eine Thermode mit einer vorgekühlten Methanolmischung. Die Thermode wurde dazu direkt am Eintritt ins Perikardfettgewebe angebracht.

2.5 Die Procainlösungen

Zur Durchführung der PLA wurde Procain als Lokalanästhetikum gewählt, das als Lokalanästhetikum des Ester-Typs durch Serumesterasen schnell und vollständig abgebaut wird (de Jong, 1974). Auf Grund dessen ist eine Akkumulation von Procain im Blut weniger ausgeprägt als bei Lidocain, einem Lokalanästhetikum des Amid-Typs mit langsamerer Abbaurate und Ausscheidung über die Leber. Zudem ist das Procain auch deshalb von Vorteil, da die Konzentrationen der aktiven Basen weit weniger pH-abhängig sind als bei allen anderen Lokalanästhetika. Nach den Daten von Rud und Rosenfalck ändern sich bei Blockierungsversuchen die Blockierungskonzentrationen lediglich um Beträge von 0,0085 mM - das entspricht 0,00023 % Procain - bei einem pH-Anstieg um eine Einheit.
Die 2prozentige Stammlösung und ihre Verdünnungen, die

jeweils vor den Versuchen mit 0,9prozentiger NaCl-Lösung frisch hergestellt wurden, wurden auf einen pH um 4 gepuffert, bei dem die Stabilität des Moleküls am größten ist. Stichproben ergaben, daß nach Instillation der Lösungen ins Perikard der pH um 2 bis 3 Einheiten anstieg, was zur Änderung der Blockierungskonzentrationen um 0,005 bis 0,0073 % Procain führen würde. In Anbetracht der Konzentrationsstufen von 0,05 bis 0,1 % Procain bei den eigenen Blockierungsversuchen (s. u.) ist dieser Parameter also unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht relevant.

2.6 Charakterisierung der kardialen C-Fasern

Vor Beginn eines jeden Blockierungsversuches mußte zunächst die Zugehörigkeit der jeweiligen Faser zum Herzen überprüft werden. Hier ergeben sich bei den nicht-myelinisierten Herzafferenzen besondere Schwierigkeiten, die die Anwendung verschiedener Testverfahren zur Identifizierung notwendig machen. Während nämlich die myelinisierten Afferenzen auf Grund ihrer relativ hohen Spannung, besonders aber ihrer pulssynchronen, salvenartigen Spontanentladungen leicht zu erkennen sind, feuern die nicht-myelinisierten bei relativ niedriger Signalspannung nur vereinzelt und zwar ohne klare Zuordnung zur Herzaktivität, oder sie sind unter normalen Kreislaufbedingungen völlig stumm. Erst die Aktivierung ihrer Rezeptoren in Vorhof und Ventrikel durch plötzliche Druckerhöhung im rechten oder linken Herzen führt zur vermehrten Entladung, wobei dann auch in den meisten Fällen ein herzsynchroner Rhythmus der Aktivität deutlich wird (Thorén, 1976 und 1977). Diese selektive Druckerhöhung im kleinen und großen Kreislauf, die dadurch sogar eine Zuordnung der jeweiligen Faser zum rechten oder linken Herzen erlaubt, wurde in den eigenen Versuchen durch Verlegung der entsprechenden Ausflußbahn, d.h. der Pulmonalarterie oder der Aorta mittels Ballonkatheter oder Gefäßschlinge erreicht (Thorén, 1976 und 1977). Dazu wurde für die Pulmonalarterie ein Swan-Gans-Ballon-Katheter No 4 von der V.jugularis externa aus bzw. für die Aorta von der Femoralarterie aus ein Fogarty-Ballon-Katheter No 5 eingeführt. In den Fällen, wo das Anlegen einer Gefäßschlinge, die temporär zugezogen werden konnte, bevorzugt wurde (wobei

die Wirkung, abzulesen am Aortendruck bzw. rechten Vorhofdruck, die gleiche war), erfolgte dies für die Aorta durch die linksseitige Thorakotomie am deszendierenden Anteil des Aortenbogens, für die Pulmonalarterie intraperikardial direkt am Abgang aus dem Herzen, wobei in letzterem Fall die Enden der Schlinge durch einen ca. 4 cm langen PVC-Schlauch geführt wurden, der wasserdicht ins Perikard eingenäht und mit Histoacryl Blau abgedichtet wurde.

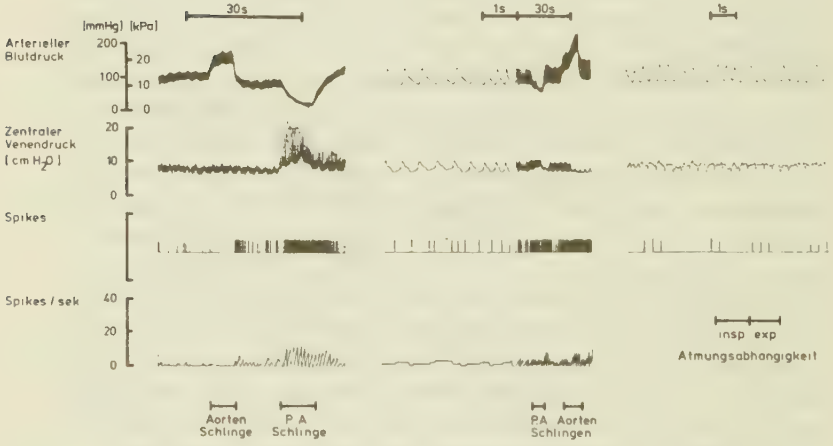


Abb. 1: Typisches Entladungsmuster kardialer C-Afferenzen in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck, zentralen Venendruck bzw. von der Atmung. Die Markierungen unter der Abbildung kennzeichnen die Zeitdauer, in der jeweils die Aorten- bzw. Pulmonalarterienschlinge angezogen ist. Die Rezeptoraktivität ist an der Spikeanzahl pro Sekunde abzulesen.

Im ersten und zweiten Beispiel handelt es sich wahrscheinlich um Ventrikelafferenzen, deren mechanosensible Rezeptoren durch die lokale Druckerhöhung nach Verschluß der Pulmonalarterie bzw. der Aorta vermehrt aktiviert werden. Das dritte Beispiel stellt eine atmungsabhängige Entladung dar, die vor allem für Vorhofafferenzen typisch sein soll. Zu beachten ist, daß nur starke Druckänderungen die Fasern zu aktivieren vermögen.

Abb. 1 zeigt drei typische Beispiele für C-Fasern kardialer Herkunft. Es ist zu erkennen, daß ihre Entladungsrate 2 bis 3 Signale pro Sekunde nicht überschreitet, d.h. sie feuern in der Regel höchstens einmal pro Herzaktion. Im ersten Beispiel wird die Reaktion auf Druckerhöhung in Aorta und Pulmonalarterie, welche sich in der Aortendruckkurve und im rechten Vorhofdruck darstellt, untersucht. Nach Druckänderung in der Aorta ist nur ein geringer, bei Zuziehen der P.A.-Schlinge jedoch ein deutlicher Anstieg der Entladungsrate zu beobachten, was für eine Lokalisation des Rezeptors im rechten Herzen spricht. Faser 2 reagiert auf beides in gleicher Weise, wobei der dazugehörige Rezeptor sich sowohl im linken Ventrikel als auch im Kammerseptum befinden kann (Öberg & Thorén, 1972; Thorén, 1977). Beispiel 3 demonstriert die Atmungsabhängigkeit der Entladung, welche jedoch nur für einen Teil der Fasern typisch war (Thames, Donald & Shepherd, 1977).
Zusätzlich ist zu bemerken, daß im allgemeinen nur starke Reize - oft mit einer gewissen Latenz - Aktivitätsänderungen bewirkten. Dabei betrugen die Druckerhöhungen für den rechten Vorhofdruck bis zu 5 cm $H_2O$, beim Aortendruck bis zu 100 mmHg. Die Rezeptoren der C-Fasern zeigten sich also viel weniger empfindlich als diejenigen der myelinisierten Afferenzen, wie in vergleichenden Stichproben deutlich wurde.

2.7 Versuchsablauf

Allgemein erfolgte die Blockierung der Nervenaktivität durch Instillation von ca. 3 ml Procainlösung in die Perikardhöhle und wurde durch Ausspülen mit körperwarmer physiologischer NaCl-Lösung in kurzer Zeit wieder aufgehoben. Es wurden Procainkonzentrationen zwischen 0,01 und 2 % verwandt, und zwar in 0,025- bis 0,1prozentigen Abstufungen. Zu Beginn wurde jedesmal durch einen Versuch mit einer mittleren Konzentration, meist mit 0,2- bis 0,3prozentigem Procain, die Ansprechbarkeit der Faser überprüft, wobei die Lösung bis zu 10 min im Perikard belassen wurde. Nach Vorversuchen reichte diese Zeit aus, um die Blockierbarkeit beurteilen zu können, da in den Fällen, in denen eine Faser innerhalb dieses Zeitraumes nicht auf das Procain ansprach, auch ein ständiges Erneuern der gleichen Lösung über längere

Zeit nicht zum Erfolg führte, wenn die minimale Wirkkonzentration noch nicht erreicht war (vgl. auch de Jong, 1974; Pasch, 1979).
Konnte eine Faser auch mit 2prozentigem Procain nicht blockiert werden, wurde sie als nicht zum Herzen gehörig gewertet, da die kardialen Afferenzen meist auf weit niedrigere Konzentrationen ansprachen. War die Blockierbarkeit durch eine mittelstarke Lösung erwiesen, wurden nach Ausspülen des Perikards und voller Wiederherstellung der Aktivität niedrigere Stufen in steigender Reihenfolge ausprobiert.

Nach einem Vorschlag von de Jong wurde als minimale Wirkkonzentration für eine bestimmte Faser die Procainkonzentration definiert, die zum Erlöschen des Signals führte, während die der nächst niedrigeren Stufe innerhalb 10 min keinen Erfolg zeigte.
Schließlich wurden für die minimalen Wirkkonzentrationen die Anschlags- und Erholungszeiten bestimmt, d.h. die Zeit vom Einbringen des Procains in das Perikard bis zur vollständigen Leitungsblockade, bzw. die Zeit vom Beginn des Auswaschens bis zur Wiederkehr der ursprünglichen Aktivität (siehe auch Abb. 2 Seite 12).

Die sieben Blockierungsversuche an Summenaktivität von vagalen Herznerven verliefen folgendermaßen: Beginnend mit einer Procainkonzentration von 0,1 % wurden die Konzentrationen in Stufen von 0,1 % bis auf maximal 2 % erhöht und jede Konzentrationsstufe unter wiederholter Erneuerung so lange aufrechterhalten, bis sich die Registrierung der Summenaktivität auf ein gleichbleibendes Niveau eingestellt hatte, was durchschnittlich 7 bis 15 min in Anspruch nahm.

## 2.8 Datenanalyse und Testverfahren

In die Auswertung gingen die für alle kardialen C-Fasern bestimmten minimalen Wirkkonzentrationen des Procains ein, die als Histogramm dargestellt wurden. Für die minimalen Wirkkonzentrationen, die Anschlags- und Erholungszeiten, sowie die Leitungsgeschwindigkeiten wurden jeweils die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung bestimmt. Die Signifikanz der

Differenzen zwischen den Mittelwerten aus der vorliegenden Arbeit für C-Fasern und denen für die myelinisierten Fasern aus der Arbeit von Pasch wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney U Test (siehe Sachs, 1974) geprüft. Bei den Blockierungsversuchen mit der Summenaktivität eines Herznervs wurde für jede Konzentrationsstufe der prozentuale Anteil der blockierten Fasern bestimmt - wobei als 100 % der Ausgangswert der spontanen Aktivität gewertet wurde -, dieser danach für alle sieben Versuche gemittelt und in Abhängigkeit von der Procainkonzentration aufgetragen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einzelfaserversuche

Generell wurde die Spontanaktivität einzelner nicht-myelinisierter kardialer Afferenzen ausnahmslos und reversibel durch die Instillation von Procain in die Perikardhöhle blockiert.

Der Verlauf eines solchen Blockierungsversuches und die daraus abgeleiteten Ergebnisse seien anhand der Abb. 2 erörtert: Diese Faser feuerte spontan mit einem Spike pro Herzaktion. Nach Instillation von 0,1 % Procain wurde die Aktivität innerhalb von 30 s blockiert, d.h. die Zeit vom ersten Einspülen des Procains bis zum Ausfall der Spikeaktivität, die sogenannte Anschlagszeit, betrug in diesem Fall 30 s. Als Erholungszeit, hier 40 s, wurde der Zeitraum vom Beginn der Spülung des Perikards mit physiologischer Kochsalzlösung bis zur vollständigen Normalisierung der Faseraktivität im Vergleich mit der Aktivität vor Applikation des Procains gewertet. Da bei diesem Versuch die nächst niedrigere Konzentrationsstufe, nämlich 0,05 % Procain, trotz einer Einwirkdauer von 10 min nicht zur Blockade führte, wurde für diese Faser 0,1 % Procain als minimale Wirkkonzentration bestimmt.

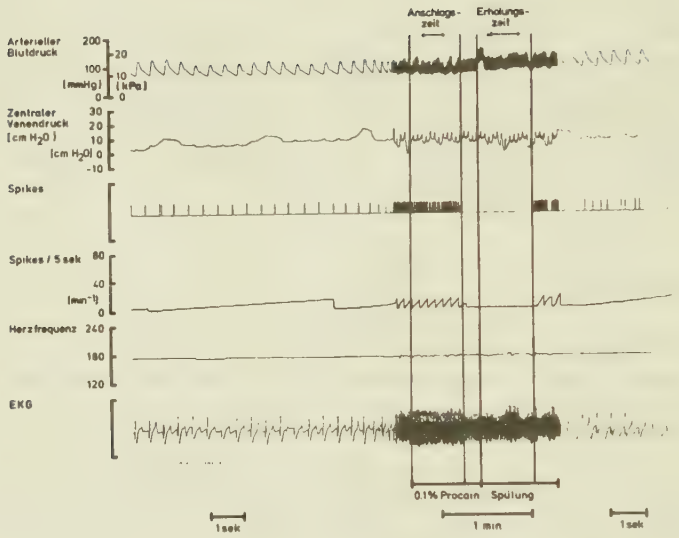


Abb. 2: Blockierungsversuch an einer nicht-myelinisierten Herzafferenz aus dem linken Ventrikel. Leitungsgeschwindigkeit 1,1 m/s. Katze in Chloralose-Narkose. Die horizontale Linie unter der Abbildung kennzeichnet die Zeitpunkte zwischen Einspülung des 0,1prozentigen Procains in die Perikardhöhle und Beginn und Ende der Ausspülungsperiode (Spülung).

Etwa 30 s nach Instillation des Procains feuert die Faser keinen Spike mehr, und 40 s nach Beginn der Spülung mit NaCl setzt die Aktivität voll wieder ein. Die Anschlags- und Erholungszeit, gekennzeichnet durch Pfeile über der Abbildung, betragen also 30 bzw. 40 s. Da die nächst niedrigere Konzentration, nämlich 0,05 % nach 10minütiger Einwirkdauer keinen Block erzeugt, wurde 0,1 % als minimale Blockierungskonzentration gewertet.

In gleicher Weise ließen sich die minimalen Wirkkonzentrationen sowie die Anschlags- und Erholungszeiten für insgesamt 38 nicht-myelinisierte Herzafferenzen mit Leitungsgeschwindigkeiten zwischen 0,3 und 2,6 m/s (Mittelwert 1,3 $\pm$ 0,14 m/s) ermitteln.

Weitere 6 C-Fasern wurden mit 0,5 bzw. 2 % Procain zwar blockiert und sind demnach als kardiale Fasern einzuordnen, allerdings gingen ihre Signale im weiteren Verlauf der Versuche verloren, so daß ihre minimalen Blockierungskonzentrationen nicht bestimmt werden konnten.

Die minimalen Wirkkonzentrationen unterscheiden sich von Faser zu Faser recht erheblich. Nach der zusammenfassenden Häufigkeitsverteilung in Abb. 3 liegen sie für die nichtmyelinisierten Herzafferenzen zwischen minimal 0,01 und maximal 2 %. Der Häufigkeitsgipfel befindet sich jedoch eindeutig im niedrigen Konzentrationsbereich bei etwa 0,1 % Procain, was auch in der entsprechend niedrigen mittleren Blockierungskonzentration von 0,27 % (SD: ± 0,34) zum Ausdruck kommt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:
Versuchsergebnisse aus 38 Blockierungsversuchen mit Procain an kardialen C-Afferenzen des Vagus

| | |
|---|---|
| Minimale Blockierungskonzentrationen (in Prozent): | |
| Mittelwert ± SD | 0,27 ± 0,34 |
| Bereich | 0,01 - 2 |
| Anschlagzeiten (in Minuten): | |
| Mittelwert ± SD | 3,24 ± 2,99 |
| Bereich | 0,16 - 12,0 |
| Erholungszeiten (in Minuten): | |
| Mittelwert ± SD | 1,78 ± 1,74 |
| Bereich | 0,16 - 7,4 |
| Leitungsgeschwindigkeiten der Fasern (in m/s): | |
| Mittelwert ± SD | 1,3 ± 0,14 |
| Bereich | 0,3 - 2,6 |

Bis auf geringe, aber dennoch beachtenswerte Unterschiede in den niedrigsten und mittleren Blockierungskonzentrationen

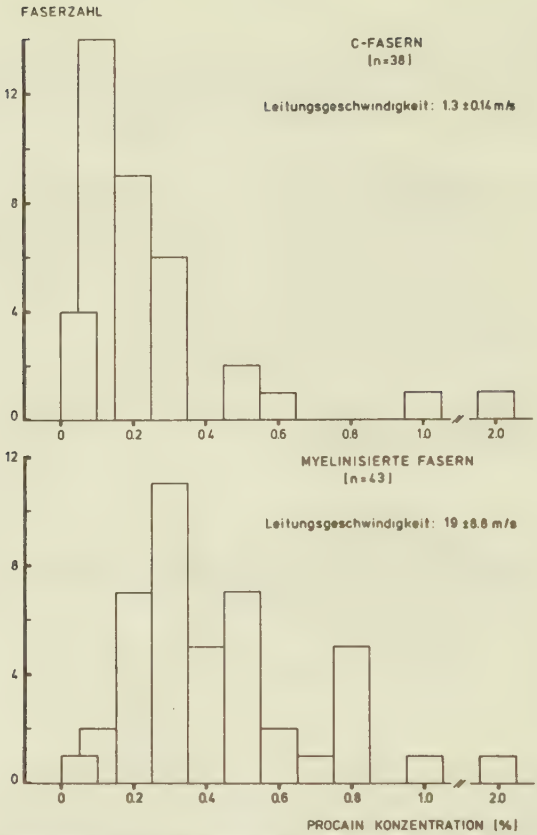


Abb. 3: Gegenüberstellung der minimalen Blockierungskonzentrationen von Procain für nicht-myelinisierte und myelinisierte vagale Herzafferenzen. Ergebnisse aus 38 Blockierungsversuchen an nicht-myelinisierten, aus 43 Versuchen an myelinisierten Afferenzen (letztere Ergebnisse für myelinisierte Fasern entnommen aus der Arbeit von Pasch, 1979). Katzen in Chloralose-Narkose. Die Breite einer Säule entspricht einer Konzentrationsstufe von 0,1 % Procain. Mittlere minimale Blockierungskonzentration bei den C-Fasern 0,27 % (SD: ± 0,34) und bei den myelinisierten Fasern 0,45 % (SD: ± 0,33).
Die minimalen Blockierungskonzentrationen bewegen sich bei beiden Faserkollektiven annähernd im gleichen Bereich: bei den nicht-myelinisierten Fasern im einzelnen zwischen 0,01 und 2 % Procain, bei den myelinisierten Fasern zwischen 0,05 und 2 % Procain. Allerdings ist der Häufigkeitsgipfel der Blockierungskonzentrationen für die C-Fasern bei 0,1 % als Ausdruck der höheren Procainempfindlichkeit im Vergleich zu dem Gipfel der Verteilung bei den myelinisierten Afferenzen bei 0,3 % deutlich zu den niedrigeren Konzentrationen verlagert.
Insgesamt ist festzuhalten, daß mit 2prozentigem Procain die afferente vagale Aktivität sicher ausgeschaltet, bei Konzentrationen unter 0,01 % jedoch nicht beeinflußt wird.

decken sich diese Beobachtungen mit jenen aus der vorangegangenen Studie an myelinisierten Herzafferenzen (Pasch, 1979), die in der Abb. 3 zum Vergleich herangezogen wurde. Während die maximalen Konzentrationen bei beiden Kollektiven mit 2 % übereinstimmen, liegt jedoch der niedrigste Wert mit 0,01 % für die nicht-myelinisierten Fasern gegenüber 0,05 % bei den myelinisierten Fasern deutlich niedriger. Ebenso liegt der Häufigkeitsgipfel bei der Verteilung des nicht-myelinisierten Faserkollektivs sowie auch mit 0,27 % ihre mittlere Blockierungskonzentration (Tabelle 1) gegenüber 0,45 % (Pasch, 1979) bei den myelinisierten Afferenzen niedriger.
Der Unterschied in den mittleren minimalen Blockierungskonzentrationen war auch statistisch zu sichern ($p < 0,01$; Wilcoxon-Mann-Whitney U Test), er ist jedoch zu einer getrennten Blockierung der afferenten Impulsströme wohl nicht scharf genug. Dazu überlappen sich die Verteilungen im mittleren Konzentrationsbereich zu weit. Praktisch gesehen würde z. B. eine 0,3prozentige Procainlösung zwar den Hauptanteil der C-Fasern ausschalten (nach den oben beschriebenen Ergebnissen 33 von 38, d.h. ca. 85 %), damit aber gleichzeitig auch schon etwa 50 % der myelinisierten Afferenzen erfassen.

Obwohl nun der Unterschied hinsichtlich der unteren Blokkierungskonzentrationen, der Lage der Häufigkeitsgipfel sowie der mittleren Blockierungskonzentrationen zu einer getrennten Ausschaltung der beiden Faserkategorien nicht ausreicht, ist er trotzdem von theoretischem Interesse, da er auf eine größere Empfindlichkeit nicht-myelinisierter Axone gegenüber Lokalanästhetika im Vergleich zu den myelinisierten A-Delta-Fasern hinweist.
Für praktische Belange kann man also festhalten, daß die nicht-myelinisierten vagalen Herzafferenzen durch Instillation von 2prozentigem Procain in die Perikardhöhle sicher komplett blockiert werden, daß aber bei Konzentrationen unter 0,01 % ihre Funktionstüchtigkeit erhalten bleibt. Sie wurden zwar durchschnittlich bei niedrigeren Konzentrationen blockiert als die myelinisierten Herzfasern, eine funktionelle Trennung der beiden Afferenzen erscheint mit dieser Methode jedoch nicht möglich. Dennoch ist aus theoretischer Sicht von

Bedeutung, daß hier an s p o n t a n a k t i v e n nicht-myelinisierten Axonen im Vergleich zu den myelinisierten eine insgesamt größere Procainempfindlichkeit beobachtet werden konnte.

Ebenso wie die minimalen Blockierungskonzentrationen unterscheiden sich auch die Anschlags- und Erholungszeiten für die verschiedenen Fasern erheblich. Eine Übersicht verschafft die Tabelle 1 sowie auch die Abb. 4. Obgleich die Mittelwerte

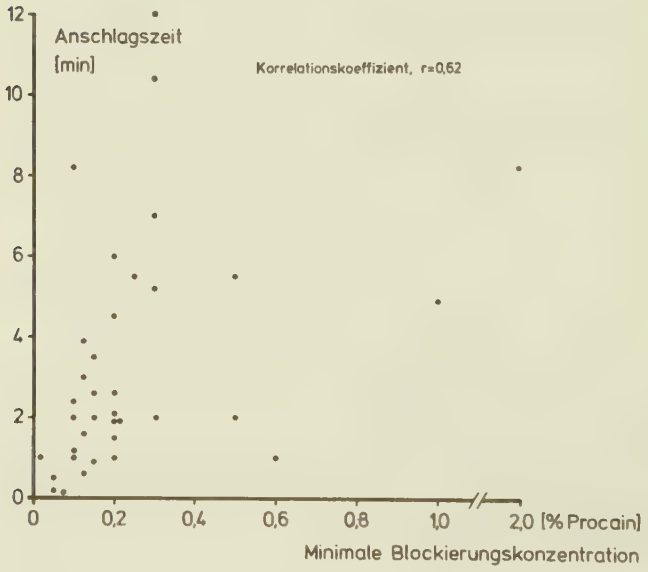


Abb. 4: Korrelation zwischen minimalen Blockierungskonzentrationen und Anschlagszeiten. Ergebnisse aus den gleichen 38 Versuchen wie in Abb. 3. Korrelationskoeffizient r = 0,62.
Die Abbildung läßt erkennen, daß niedrigere Procainkonzentrationen durchschnittlich kürzere Anschlagszeiten benötigten als die höheren Konzentrationen. Dies wird besonders im Bereich uner 0,1 % Procain deutlich, wo durchweg nur sehr kurze Anschlagszeiten benötigt wurden.

mit 3,24 bzw. 1,78 min relativ dicht beieinander liegen, deuten schon die großen mittleren Streuungen von 2,99 und 1,74 min auf erhebliche individuelle Unterschiede hin. Tatsächlich waren bei einigen Fasern die Anschlags- bzw. Erholungszeiten mit 0,16 min sehr kurz, in anderen Fällen dagegen mit 12 und 7,4 min relativ lang. Betrachtet man speziell die Anschlagszeiten im Verhältnis zu den Blockierungskonzentrationen der jeweiligen Fasern, wie es in Abb. 4 dargestellt ist, so ist zu erkennen, daß die niedrigeren Konzentrationen durchschnittlich kürzere Anschlagszeiten benötigten als die höheren (Korrelationskoeffizient: 0,62). Besonders im Bereich unterhalb 0,1 % Procain fanden sich durchweg nur sehr kurze Anschlagszeiten, was bedeuten könnte, daß hier vorwiegend epikardnah gelegene Fasern blockiert wurden und auf Grund des kurzen Diffusionsweges schon geringe Procainkonzentrationen relativ schnell zur Blockierung führten.
Unter praktischen Gesichtspunkten ist davon auszugehen, daß die Leitungsblockade der nicht-myelinisierten Herzafferenzen insgesamt nach etwa 12 min komplett ist und innerhalb 7 min nach Beginn der Ausspülung des Perikards mit physiologischer Kochsalzlösung wieder aufgehoben werden kann.

3.2 Blockierung der Summenaktivität an Herznerven

Nach Ermittlung der mittleren Blockierungskonzentration für die nicht-myelinisierten vagalen Herzafferenzen anhand von Einzelfaseraktivität und in Kenntnis derselben für die myelinisierten Afferenzen (Pasch, 1979) war nun auch das Verhalten des gesamten afferenten Impulsstromes eines vagalen Herznervs in Abhängigkeit von der intraperikardialen Procainkonzentration von Interesse, um auch unter diesem Blickwinkel die Wirkung der PLA beurteilen und einen Vergleich mit den Ergebnissen aus den Einzelfaserversuchen zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde eine entsprechende Ableitung an einem der unteren Herzäste des Vagus vorgenommen und ebenso wie bei den Einzelfaserversuchen die Procainkonzentration im Perikard stufenweise erhöht.

Das Ergebnis eines solchen Versuches sei zunächst anhand einer Originalregistrierung in Abb. 5 erläutert. Zur Quantifizierung der Gesamtnervenaktivität wurde der Nerv mit Hilfe einer Thermode distal der Registrierelektrode gekühlt und damit der

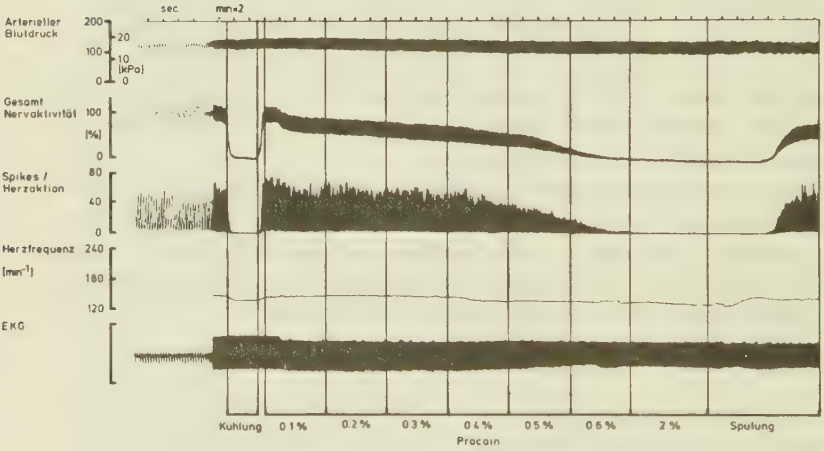


Abb. 5: Summenaktivität eines vagalen Herznervs (Nervus cardiacus inferior) unter ansteigender Procainkonzentration im Perikard. Einzelversuch, Katze 3,5 kg., Chloralose-Narkose. Die Ausgangsaktivität wird als 100 % angenommen, der Nullpunkt wurde durch Kälteblockade festgelegt. Jede Konzentrationsstufe des Procains wurde unter mehrmaligem Austausch der Lösung für ca. 8 min im Perikard belassen.
Mit ansteigender Procainkonzentration fällt die Gesamtnervenaktivität wie auch die Spikezahl pro Herzaktion kontinuierlich ab, bis sie bei 0,6prozentigem Procain fast vollständig erlischt. Die elektrische Aktivität unter 2prozentigem Procain ist als Zeichen vollständiger Leitungsblockade identisch mit der bei Kühlung des Nervs gemessenen zu Anfang des Versuches. 10 min nach Beginn der Spülung des Perikards mit NaCl setzt die Entladung wieder ein und erreicht in kurzer Zeit ca. 80 % des Ausgangswertes. Die Herzfrequenz schwankt während des Versuches nur unwesentlich, der systolische Blutdruck um ca. 10 mmHg.

Nullwert des Integrators eingestellt und die mittlere Ausgangsaktivität willkürlich als 100 % gesetzt. Wie zu sehen ist, fiel die Gesamtaktivität sowie auch die Spikezahl pro Herzaktion mit ansteigender Procainkonzentration bis zur vollständigen Leitungsblockade bei 0,6 % Procain kontinuierlich ab, womit in Übereinstimmung mit dem Kühltest der afferente Impulsstrom völlig unterdrückt wurde. Unter Spülung des Perikards mit physiologischer Kochsalzlösung normalisierte sich die Aktivität innerhalb von ca. 14 min wieder relativ rasch.

Um diese Beobachtungen quantitativ beurteilen zu können, wurden sechs weitere Versuche durchgeführt, und die prozentuale Abnahme der Gesamtaktivität (Ausgangsaktivität 100 %, kompletter Leitungsblock im Vergleich zum Kühltest 0) gegen die Konzentration der ins Perikard instillierten Procainlösungen aufgetragen. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 zusammengefaßt: Auch hiernach war die Leitungsblockade bei 0,6 % Procain komplett; bei 0,1% Procain ist bereits ein erster Effekt zu erkennen, allerdings wurden hier erst insgesamt 10 % des afferenten Impulsstromes ausgeschaltet, obwohl nach den Ergebnissen aus den Einzelfaserversuchen hier schon etwa die Hälfte der C-Fasern blockiert sein müßte. In jenem Bereich zwischen 0,2 und 0,3 % Procain, in dem nach den Einzelfaserversuchen bereits der überwiegende Teil der nicht-myelinisierten Fasern blockiert sein müßte, wurde erst ca. 50 % der gesamten Aktivität ausgeschaltet.
Es ist also ebenso anhand von Summenaktivität eines vagalen Herznervs die Wirksamkeit der PLA mit Procain zu beweisen (Vergleich mit dem Kühltest!). Dabei zeigt sich, daß auch eine lprozentige Lösung zur vollständigen Blockade sicher ausreichend ist. Dies widerspricht im übrigen nicht den Einzelfaserergebnissen, da auch dort lediglich eine einzige Faser mit einer höheren Konzentration blockiert wurde. Zur Blockade der Summenaktivität wurde also insgesamt eine höhere intraperikardiale Procainkonzentration benötigt, als zur alleinigen Blockade der kardialen C-Afferenzen erforderlich war. Deren vornehmlicher Blockierungsbereich lag nämlich bei den Einzelfaserversuchen zwischen 0,1 und 0,3 % Procain (siehe

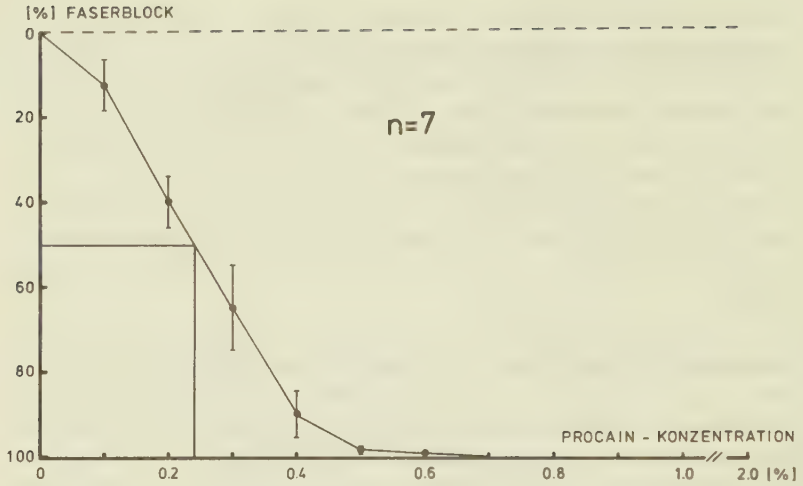


Abb. 6: Abhängigkeit der gesamten afferenten Faseraktivität eines Herznervs von der intraperikardialen Procainkonzentration. Mittelwerte + SD von 7 Versuchen an 7 Katzen in Chloralose-Narkose. N. cardiacus inferior N. vagi. Jede Konzentrationsstufe wurde durchschnittlich 7 min aufrechterhalten. Der Ausgangspunkt der Spontanaktivität wird als 100 % angenommen, die vollständige Leitungsblockade als 0.
Es ist zu erkennen, daß mit stufenweiser Erhöhung der Procainkonzentration die Aktivität jeweils um 20 bis 30 % abnimmt. Mit Konzentrationen zwischen 0,2 und 0,3 %, bei denen die meisten C-Fasern ausgeschaltet sein dürften, ist erst ca. 50 % der gesamten afferenten Aktivität blockiert, für die übrigen, vornehmlich myelinisierten Fasern, die auf Grund ihrer hohen Entladungsfrequenz den Hauptanteil der Summenaktivität ausmachen, werden stärkere Konzentrationen benötigt. Mit 0,6 % ist nach diesen Versuchen ein fast 100prozentiger Faserblock erreicht; demnach würde 1prozentiges Procain mit Sicherheit den gesamten afferenten Schenkel der vagalen Herzinnervation ausschalten.

Abb. 3 Seite 14). In diesem Bereich wurde aber bei den Versuchen an Summenaktivität erst ungefähr 50 % der Gesamtaktivität ausgeschaltet, wobei den übrigen 50 %, zu deren Blokkade höhere Konzentrationen bis zu 0,6 % Procain benötigt wurden, der myelinisierte Anteil der Afferenzen entspricht. Hierbei wird außerdem deutlich, daß die C-Afferenzen bei der Registrierung der gesamten afferenten elektrischen Aktivität in Relation zu ihrem zahlenmäßig so starken Überwiegen - nach histologischen Studien (Agostoni et al., 1957) machen sie

nämlich mit gut 75 % den Hauptanteil der Afferenzen aus - wenig in Erscheinung treten.

Insgesamt ist festzuhalten, daß die nicht-myelinisierten vagalen Herzafferenzen durchschnittlich empfindlicher auf die perikardiale Lokalanästhesie mit Procain reagierten als die myelinisierten Afferenzen. Das kommt einmal in den Einzelfaserversuchen durch die niedrigere mittlere Blockierungskonzentration (0,27 % für die C-Fasern gegenüber 0,45 % bei den myelinisierten Fasern) und zum anderen in den Versuchen an Summenaktivität durch die insgesamt höheren Blockierungskonzentrationen, die durch den Anteil der myelinisierten Fasern bedingt sind, zum Ausdruck. Auf Grund der Überlappung im mittleren Konzentrationsbereich ist eine getrennte Blockierung einer der beiden Faserkategorien jedoch wohl nicht möglich.

## 4. Diskussion

Die Registrierung spontaner Einzelfaseraktivität von nicht-myelinisierten Afferenzen erwies sich aus technischen wie auch aus physiologischen Gründen als ungleich schwieriger als entsprechende Ableitungen an myelinisierten Axonen. Einerseits ist nämlich die Potentialhöhe der Spikes nicht-myelinisierter Axone niedriger als die myelinisierter, so daß sie sich bei der Ableitung an der Oberfläche präparierter Faserbündel nur wenig aus dem allgemeinen elektromagnetischen "Geräusch" herausheben und sich daher nur nach sehr feiner Auffaserung des Nervs überhaupt registrieren lassen. Mit dieser Feinpräparation stößt man aber an die äußerste Grenze des manuell Möglichen. Die Ausbeute verläßlicher Registrierungen ist deshalb weit geringer als bei myelinisierten Fasern, zumal die extrem dünnen Faserbündel auch äußerst vulnerabel sind und folglich ihre Aktivität für die relativ lange Zeit eines Blockierungsversuchs oft nicht lange genug erhalten blieb. Andererseits resultieren auch Schwierigkeiten aus den physiologischen Eigenarten dieser Faserkategorie. Im Gegensatz nämlich zu den salvenartig, in eindeutiger Ab-

hängigkeit vom EKG entladenden myelinisierten Fasern feuern die nicht-myelinisierten nur vereinzelte Spikes, bzw. sie sind spontan überhaupt nicht aktiv, so daß ihr Vorhandensein oft erst nach Aktivierung durch temporäre starke Druckerhöhung in den verschiedenen Herzhöhlen nachgewiesen werden konnte (Thorén, 1976 und 1977).
Trotz dieser experimentellen Schwierigkeiten ließ sich die Wirkung von Procain an insgesamt 38 Einzelfasern studieren, welche nach ihren Leitungsgeschwindigkeiten mit Werten zwischen 0,5 und 2,6 m/s und ihrem Entladungsverhalten auf lokale Druckänderungen, und zwar Zunahme der Entladungsrate nach Druckerhöhung in der jeweiligen Herzhöhle, als Afferenzen mit mechanosensitiven Endigungen in Vorhöfen und vornehmlich linkem Ventrikel bzw. Kammerseptum anzusehen sind (Öberg & Thorén, 1972; Thorén, 1976 und 1977). Nach histologischen Untersuchungen machen sie mit gut 75 % den Hauptanteil der vom Herzen kommenden Axone aus (Agostoni et al., 1957).
Wie allerdings aus den Blockierungsversuchen an der Summenaktivität von vagalen Herznerven hervorging (siehe Abb. 6, Seite 20), treten die nicht-myelinisierten Afferenzen bei der Registrierung der gesamten afferenten elektrischen Aktivität in Relation zu ihrem zahlenmäßig so starken Überwiegen wenig in Erscheinung. Das mag daran liegen, daß sie anders als die myelinisierten Afferenzen bei normalen Kreislaufverhältnissen zu einem Teil gar nicht aktiv sind bzw. daß die aktiven mit ihrer mittleren Entladungsrate von 1 bis 2 Spikes/s gegenüber den myelinisierten mit durchschnittlich 31 Spikes/s (Arndt, Pasch, Samodelov & Wiebe, 1981) oder sogar bis zu 100 Spikes/s (Paintal, 1963) weniger stark ins Gewicht fallen. Demnach wäre die Frage zur Diskussion zu stellen, ob die afferente Aktivität von C-Fasern im Rahmen der reflektorischen Kreislaufregulation wirklich in dem Maße eine vorherrschende Rolle spielt, wie es von einigen Autoren vertreten wird (Donald & Shepherd, 1976).
Die Procainempfindlichkeit der einzelnen Fasern erwies sich als äußerst unterschiedlich. Festzuhalten ist im Hinblick auf die Anwendung des Verfahrens der PLA zur selektiven und reversiblen Blockierung der Herzafferenzen zur Analyse bestimmter Herzreflexe, daß der afferente Impulsstrom der nicht-

myelinisierten Axone durch 2prozentiges Procain mit Sicherheit auszuschalten ist, bei Konzentrationen unter 0,01 % aber intakt bleibt. Zwar liegen im Vergleich zu den myelinisierten Herzafferenzen hierbei sowohl die unteren Grenzkonzentrationen als auch die mittlere Blockierungskonzentration als Zeichen der etwas höheren Procainempfindlichkeit niedriger, doch läßt sich auf Grund der starken Überlappung der Blockierungskonzentrationen beider Fasergruppen (siehe Abb. 3, Seite 14) auf dieser Basis eine funktionelle Trennung nicht erzielen. Auch anhand entsprechender Versuche an Summenaktivität von vagalen Herznerven wurde der Blockadeeffekt der PLA deutlich. Demnach ist für eine komplette vagale kardiale Deafferentierung eine 1prozentige Procainlösung ausreichend. Allerdings werden bei dieser Konzentration nach eigenen Beobachtungen auch die s y m p a t h i s c h e n Afferenzen sowie nach Beobachtungen von Pohl (1980) auch die vagalen und sympathischen H e r z e f f e r e n z e n ausgeschaltet, so daß demnach mit 1prozentigem Procain das Herz k o m p l e t t afferent wie auch efferent denerviert würde. Interessant ist dabei der untere Grenzbereich. Procainkonzentrationen unter 0,1 % beeinflussen die Herzafferenzen nur zu einem geringen Prozentsatz; 0,05prozentiges Procain schaltet aber wohl auf Grund bevorzugter Blockierung der synaptischen Transmission in den intraperikardial gelegenen vagalen Ganglien den vagalen efferenten Herztonus (Pohl, 1980) aus. Insofern ließe sich also mit dieser Procainkonzentration (0,05 %) eine reversible kardiale Vagolyse unter Erhaltung des Herzens als Reflexzone erzielen.

In Anbetracht der erheblichen Unterschiede im Myelinisierungsgrad bzw. auch im Aktivitätszustand zwischen den nicht-myelinisierten und myelinisierten Afferenzen, die entsprechend in den Leitungsgeschwindigkeiten (1,3 gegenüber 19 m/s, siehe Abb. 3, Seite 14) zum Ausdruck kommen, sind die geringfügigen Unterschiede in den Blockierungskonzentrationen beider Fasergruppen auch von generellem Interesse für die Beurteilung der Wirkung von Lokalanästhetika. Die pharmakologischen Gesetzmäßigkeiten wurden meist an isolierten Nervenpräparaten studiert. Der Vorteil dieses Versuchsansatzes liegt im Vergleich mit dem hier praktizierten in der einfachen und präzi-

sen Kontrolle der Versuchsbedingungen, der Nachteil aber in der Notwendigkeit, solche Präparate nur durch entsprechende Stimuli, meist elektrische, aktivieren zu können, d.h. die Aussagen beziehen sich auf den Einfluß von Lokalanästhetika auf e l e k t r i s c h i n d u z i e r t e Summenaktivität (Nathan & Sears, 1961; Rud & Rosenfalck, 1961) oder e l e k t r i s c h e v o z i e r t e Spikes (Franz & Perry, 1974). Bei den eigenen Versuchen sind die Gewichte umgekehrt verteilt. Hier ist von Vorteil, daß die Procainwirkung auf die S p o n t a n a k t i v i t ä t einzelner Axone beobachtet werden konnte, nachteilig sind dagegen die unkontrollierbaren Diffusionsverhältnisse. Da nämlich die Procainbase erst nach Diffusion durch die subepikardiale Gewebeschicht ihren eigentlichen Wirkort, die zu blockierende Faser, erreicht, bleiben die Wirkstoffkonzentrationen in unmittelbarer Nähe des Axons unbekannt. Indes konnten trotzdem Übereinstimmungen in den Resultaten beider Verfahren gefunden werden, die im fogenden zu erörtern sind.

Im allgemeinen ist die Empfindlichkeit von Nervenfasern gegenüber Lokalanästhetika von verschiedenen Faktoren abhängig. Dabei spielt vor allem die Konzentration des Pharmakons, außerdem der Durchmesser des Nervenpräparates sowie Leitungsgeschwindigkeit bzw. Durchmesser des betreffenden Axons, die Expositionszeit und schließlich auch der pH-Wert des Mediums eine Rolle. Die pharmakologischen Gesetzmäßigkeiten wurden an verschiedenen Nervenpräraten wie z. B. an Spinalwurzeln (Nathan & Sears, 1961), am N. ischiadicus (Rud & Rosenfalck, 1961) oder am N. saphenus (Franz & Perry, 1974) untersucht (zusammenfassende Darstellung siehe de Jong, 1974; Strichartz, 1976). Der letzte der oben erwähnten Faktoren, der pH-Wert, darf in den eigenen Versuchen außer acht bleiben, weil der pH-Wert der Procainlösungen nach Instillation ins Perikard zwar in der Regel um 2 bis 3 Einheiten stieg, die Konzentrationsänderungen der Procainbase dabei aber nach Beobachtungen von Rud und Rosenfalck (1961) nur kleinste Bruchteile eines Prozentes betragen (siehe unter Methoden 2.5, Seite 6) und bei den hier verwandten Konzentrationsstufen keine Rolle spielen. Die Bedeutung der anderen Faktoren unter den experimentellen Bedingungen der PLA ist

im Vergleich mit jenen an isolierten Nervenpräparaten nicht einfach zu bewerten. Bezüglich der sehr unterschiedlichen minimalen Blockierungskonzentrationen sowie der ebenfalls weit streuenden Anschlagszeiten ist zu vermuten, daß an den isolierten Nervenpräparaten wie auch unter den eigenen Versuchsbedingungen den Diffusionswegen für das Procain aus der Umgebung, d.h. im Falle isolierter Nervenpräparate aus dem Testbad, in den eigenen Versuchen aus dem Perikardium bis zu den Axonen, deren Aktivität analysiert wird, eine entscheidende Rolle zukommt. Am isolierten Nerven besteht nämlich eine direkte Beziehung zwischen der Anschlagszeit der Blockade und dem Nervendurchmesser; laut Bennet, Wagner & Mc Intyre (1942) beträgt die Anschlagszeit für Nervendurchmesser von 200 µ ca. 1 min und steigt etwa linear auf 19 min für Durchmesser bis zu 1000 µ . In den eigenen Versuchen betrugen die Anschlagszeiten durchschnittlich 3 min, so daß die blockierten Axone in einer Tiefe von etwa 250 µ unter dem Perikard lokalisiert sein müßten, d. h. der mittlere Diffusionsweg für das Procain von der Epikardoberfläche bis zu den Axonen ist mit durchschnittlich 250 µ in Ansatz zu bringen. Diese Annahme deckt sich mit einer Reihe von Beobachtungen. Kaye, Brynjolfson und Geis (1968) sowie Randall, Szentivanyi, Pace et al. (1968) konnten durch chemische Epikardektomie mittels Phenol bzw. chirurgische Abtragung des Epikards bis zu einer Tiefe von 250 µ sämtliche sympathischen Efferenzen ausschalten. Da nach histologischen Studien sich die sympathischen und vagalen Anteile der Herzinnervation schon extrakardial vermischen und in einem subepikardialen Plexus untrennbar miteinander verwoben sind (Hirsch, William & Jellinek, 1963), kann man davon ausgehen, daß die vagalen Afferenzen in der gleichen Schicht verlaufen. Für individuelle Axone sind jedoch die Entfernungen zum Epikard und damit die Diffusionsstrecken für das Procain unterschiedlich, und es ist zu erwarten, daß die Anschlagszeiten um so kürzer sind, je epikard-näher bzw. um so länger, je epikard-ferner eine Faser verläuft. Diese Deutung der so unterschiedlich langen Anschlags- und Erholungszeiten erscheint plausibler als die Vorstellung, daß hierbei die Leitungsgeschwindigkeiten der einzelnen Axone eine Rolle spielen (Nathan & Sears, 1961; Franz & Perry, 1974),

da die Leitungsgeschwindigkeiten speziell bei den C-Fasern in dem schmalen Bereich von 0,3 bis 2,6 m/s von Faser zu Faser wenig unterschiedlich sind.
Schließlich ist den Unterschieden in den Diffusionsentfernungen auch eine dominierende Bedeutung zur Erklärung der so stark verschiedenen minimalen Blockierungskonzentrationen in den eigenen Versuchen zuzuweisen. In striktem Sinne kann die "minimale Blockierungskonzentration" nur für ein isoliertes Axon postuliert werden, und zwar nur unter der Bedingung eines Diffusionsgleichgewichts zwischen vorgegebener Procainlösung und Faser. Dieses Postulat ist jedoch weder in den eigenen Versuchen noch am isolierten Nervenpräparat erfüllt; denn die einzelnen Axone sind jeweils von komplexen Diffusionsbarrieren umgeben und von Fall zu Fall unterschiedlich weit von der Oberfläche des Herzens bzw. des isolierten Nervs entfernt (de Jong, 1974). Infolgedessen muß man annehmen, daß die Procainbase je nach Länge des Diffusionsweges mehr oder weniger Zeit für die Diffusion bis zum betreffenden Axon benötigt. Dies scheint ein Grund dafür zu sein, daß sich die minimalen Blockierungskonzentrationen selbst am isolierten Nerven umgekehrt proportional zu den Expositionszeiten verhalten. Für extrem lange Expositionszeiten bis zu 19 Stunden wurden in der Tat sehr niedrige Blockierungskonzentrationen von $3{,}3 \times 10^{-4}$ % Procain für myelinisierte Fasern ermittelt (Rud & Rosenfalck, 1961), bei kürzeren Einwirkzeiten bis zu 2 Stunden liegen die Blockierungskonzentrationen nach Nathan und Sears (1961) wie auch Franz & Perry (1974) mit 0,02 % Procain für C-Fasern deutlich höher. Dieser letztgenannte Wert entspricht im übrigen dem unteren Grenzbereich von 0,01 % Procain in den eigenen Blockierungsversuchen an C-Afferenzen (siehe Tabelle 1, Seite 13). Selbst am isolierten Nerven läßt sich demnach zumindest nicht in allen Fällen ein Diffusionsgleichgewicht herstellen, weswegen bei verschieden langen Expositionszeiten unterschiedliche minimale Blockierungskonzentrationen ermittelt werden, die nicht als absolute, sondern nur für definierte Expositionszeiten als Maßzahlen zu bewerten sind. Geichwohl wird bei der PLA für oberflächlich unter dem Epikard verlaufende Fasern ein Diffusionsgleichgewicht erreicht; denn für solche Axone dürfte die Konzentration der

ins Perikard instillierten Testlösung mit derjenigen in dem Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft des Axons übereinstimmen. Nur in diesem speziellen Fall ist eine minimale Blockierungskonzentration als absolute Maßzahl zu bewerten. Je weiter aber eine Faser von der Oberfläche entfernt im Gewebe liegt, um so stärker weicht die Procainkonzentration am Axon von der vorgegebenen Konzentration der ins Perikard instillierten Lösung ab.
Diese Überlegungen legen den Schluß nahe, daß das breite Spektrum der Blockierungskonzentrationen in den eigenen Versuchen primär Ausdruck von Unterschieden in der Länge des Diffusionsweges ist, zumal die hier studierten nicht-myelinisierten Axone wegen ihrer relativ großen Zahl als Stichprobe aus der Gesamtheit aller verschiedenen subepikardialen Schichten aufzufassen sind. Allein die untersten Grenzkonzentrationen werden als annähernd wirkliche "minimale Blockierungskonzentrationen" von direkt subepikardial verlaufenden Axonen stammen. Dies ist um so wahrscheinlicher, als diese trotz der auf Grund der begrenzten Überlebenszeit der vulnerablen C-Fasern (nach Vorschlag von de Jong) gewählten kurzen Expositionszeit von 10 min mit Werten übereinstimmen, die am isolierten Nerven speziell für diese Fasergruppe ermittelt wurden (0,02 % Procain als Blockierungskonzentration für C-Fasern bei Franz und Perry bzw. Nathan und Sears gegenüber 0,01 % als unterstem Wert bei den eigenen Versuchen). Zusätzlich spricht für die Richtigkeit dieser Überlegung die Korrelation der minimalen Blockierungskonzentrationen mit den Anschlagszeiten (siehe Abb. 4, Seite 16), die ja nach den vorausgegangenen Erörterungen ebenfalls von der Länge des Diffusionsweges abhängen.

Doch ungeachtet der Absolutwerte der minimalen Blockierungskonzentrationen ist es hinsichtlich der relativen Procainempfindlichkeit nicht-myelinisierter Axone von Interesse, die eigenen Daten mit entsprechenden Angaben aus der vorangegangenen Studie (Pasch, 1979) an myelinisierten Herzafferenzen, die zur A-Delta-Gruppe zählen, zu vergleichen (siehe Abb. 3, Seite 14). Die Daten wurden nämlich unter identischen Versuchsbedingungen und Beurteilungskriterien gewonnen. Außer-

dem verlaufen die Fasern beider Kategorien anatomisch untrennbar miteinander vermischt im subepikardialen Gewebe (Hirsch, William & Jellinek, 1963), so daß auch die untersuchten myelinisierten Axone als zufällige Stichprobe zu bewerten sind und ein Vergleich deshalb zulässig ist. Dabei wurde bereits festgestellt, daß nicht nur die mittleren Blokkierungskonzentrationen, sondern auch die unteren Grenzkonzentrationen bei den nicht-myelinisierten Fasern niedriger liegen, was dafür sprechen würde, daß zumindest spontanaktive nicht-myelinisierte Axone empfindlicher gegenüber Lokalanästhetika sind als myelinisierte A-Delta-Fasern. Dies widerspricht z.B. Angaben von Everett, Toman und Goodsell (1952 und 1954), die bei Blockierungsversuchen am Vagus eine wesentlich größere Resistenz von myelinisierten A-Fasern gegenüber C-Fasern beobachteten, - die sie allerdings anhand elektrisch evozierter Summenaktivität beurteilten -, paßt hingegen zu der allgemein akzeptierten Vorstellung von Erlanger und Gasser (1929) sowie Franz und Perry (1974) (zusammenfassend siehe de Jong, 1974; Strichartz, 1976), daß allgemein nämlich dünnere, langsamer leitende Axone empfindlicher gegenüber Lokalanästhetika sind als dickere, schnell leitende Fasern.

Trotz der hier an spontanaktiven Fasern nachgewiesenen höheren Procainempfindlichkeit nicht-myelinisierter Axone gegenüber derjenigen myelinisierter ist auf dieser Basis eine differenzierte Blockade kardialer C-Afferenzen mit dem Ziel einer selektiven Ausschaltung des von ihnen getragenen Informationsflusses durch die perikardiale Lokalanästhesie mit Procain nicht möglich. Dennoch bietet dieses Verfahren für die Analyse von Herzreflexen eine interessante Alternative zu anderen Methoden, weil hiermit eine vollständige, selektive und vor allem reversible Denervierung des Herzens möglich ist, da nämlich durch Instillation einer 1prozentigen Procainlösung auf jeden Fall sämtliche kardiale Afferenzen sowie Efferenzen blockiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Die perikardiale Lokalanästhesie mit Procain, abgekürzt PLA, wurde in 38 Versuchen an narkotisierten Katzen mit dem Ziel durchgeführt, für n i c h t - m y e l i n i s i e r t e vagale Herzafferenzen minimale Blockierungskonzentrationen zu ermitteln. Dies war im Vergleich zu einer vorausgegangenen Studie an m y e l i n i s i e r t e n Herzafferenzen deshalb von Interesse, weil zwar die intraperikardiale Applikation von Lokalanästhetika zur reversiblen Ausschaltung des Herzens als reflexogener Zone bereits mehrfach angewandt wurde, es bisher jedoch noch nicht versucht worden war, einzelne Komponenten der Herzinnervation gezielt zu blockieren.

Zu diesem Zweck wurden an 26 mit Chloralose narkotisierten und künstlich beatmeten Katzen am zervikalen bzw. thorakalen Vagus C-Fasern kardialer Herkunft isoliert (Leitungsgeschwindigkeit: 0,3 bis 2,6 m/s) und ihre spontane Aktivität abgeleitet, welche durch Instillation von Procainlösungen verschiedener Konzentrationen in die Perikardhöhle reversibel blockiert wurde.
Als mittlere minimale Blockierungskonzentration wurde für 38 untersuchte Fasern ein Wert von 0,27 % (SD: $\pm$ 0,34) Procain gefunden, wobei im einzelnen die Konzentrationen zwischen 0,01 und 2 % weit streuten (siehe Tabelle 1, Seite 13). Ein Vergleich mit den entsprechenden Ergebnissen für die myelinisierten vagalen Herzafferenzen aus der vorangegangenen Studie von Pasch (1979) ergibt, daß zwar beide Faserkategorien im gleichen Konzentrationsbereich blockiert wurden, für die nicht-myelinisierten Afferenzen aber sowohl die untersten Grenzkonzentrationen als auch der Gipfel der Verteilung niedriger liegen (siehe Abb. 3, Seite 14). Auch die mittlere minimale Bockierungskonzentration liegt mit 0,27 % für die C-Fasern gegenüber 0,45 % für die myelinisierten Fasern (Pasch, 1979) deutlich niedriger. Ebenso ist der Unterschied in der Verteilung der Einzelwerte nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney U Test signifikant ($p < 0,01$). Dennoch erscheint eine getrennte Blockierung einer der beiden Fasergruppen auf Grund der weiten Überlappung im mittleren Konzentrationsbereich

nicht möglich. Festzuhalten ist, daß das Herz durch Instillation von 1prozentigem Procain intraperikardial vollständig a f f e r e n t und nach Untersuchungen von Pohl (1981) in dem Bereich auch e f f e r e n t denerviert wird.

Zur Analyse von reflektorischen Wechselwirkungen zwischen dem Herzen einerseits und peripherer Kreislaufregulation bzw. der Nierenfunktion andererseits bietet die komplette, selektive und reversible kardiale Denervierung durch Instillation eines Lokalanästhetikums in die Perikardhöhle sicher eine interessante Alternative zu anderen Denervierungsverfahren, wenn auch eine getrennte Blockierung einzelner Komponenten auf der afferenten Seite nicht möglich erscheint. Von theoretischem Interesse ist schließlich die Beobachtung, daß die Procainempfindlichkeit s p o n t a n a k t i v e r C-Fasern größer ist als bei myelinisierten A-Delta-Fasern.

Literatur


1. Agostoni, E., Chinnock, J.E., DeBurgh Daly, M., Murray, J.G.: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera of the cat. J. Physiol. 135, 182 (1957)

2. Arndt, J.O., Morgenstern, J.,Samodelov, L.: The physiologically relevant information regarding systemic blood pressure encoded in the carotical sinus barocepter discharge pattern. J. Physiol. 268, 775 (1977)

3. Arndt, J.O., Pasch, U., Samodelov, L., Wiebe, H.: Reversible blockade of myelinated and nonmyelinated cardiac afferents in cats by instillation of procaine into the pericardium. Cardiovascular Research XV, No 2, 61 - 67, (1981)

4. Atanackovic, D., Dalgaard-Mikkelsen, Sv.: Contributions à la pharmacologie de la procaine. Arch. int Pharmacodyn. LXXXV No 1 - 2 (1951)

5. Bennet, A.L., Wagner, J.C., McIntyre, H.R.: The determination of local anesthetic potency by the observation of nerve action potentials. J. pharmacol. Exp. Ther. 75, 125 (1942)

6. de Jong, R.H.: Physiology and pharmacology of local anesthesia. Charles C. Thomas Publ. Springfield Ill. USA (1974)

7. Donald, D.E., Shepherd, T.J.: Cardiopulmonary receptors with vagal afferents: location, fibre type and physiological role. Cardiac Receptors 421 - 435 (1976)

8. Everett, G.M., Toman, J.E.P.: Procaine block of fiber groups in various nerves. Fed. Proc., 13, 352 (1954)

9. Everett, G.M., Goodsell, J.S.,: Greater resistance to procaine of slow fiber groups in some peripheral nerves. J. Pharm. Exp. Ther., 106, 385 (1952)

10. Franz, D.N., Perry, R.S.: Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by procaine. J. Physiol. 236, 193 (1974)

11. Gasser, H.S., Erlanger, R.S.: The role of fibre size upon the establishment of nerve block by pressure or cocaine. Am. J. Physiol. 88, 581 - 591 (1929)

12. Gauer, O.H., Henry, J.P.: Neurohormonal control of plasma volume. Int. Rev. of Physiol., Cardiaovasc. Physiol. II Vol 9 (1976)

13. Geis, W.P., Kaye, M.P.: Distribution of sympath. fibers in the left ventr. epicard. plexus of the dog. Circ. Res. 23, 165 (1968)

14. Goetz, K.L., Wang, B.C., Fater, C.D., Sundet, W.D.: Effects of anesthetizing right atrial receptors on renal function in conscious dogs. Fall meeting of the American Physiological Society. The Physiologist (1978)

15. Hirsch, E.F., William, V.L., Jellinek, D., Cooper, T.: Terminal innervation of the heart. Arch. Path. 76, 677 (1963)

16. Kaye, M.P., Brynjolfson, G.G., Geis, W.P.: Chemical Epicardektomie. Cardiologia 53, 139 - 149 (1968)

17. Linden, R.J.: Reflexes from receptors in the heart. Cardiology 61 (Suppl. 1): 7 - 30 (1976)

18. Nathan, P.W., Sears, T.A.: Some factors concerned in differential nerve block by local anesthetics. Physiol. 157, 565 (1961)

19. Öberg, B., White, S.: Circulatory effects of interruption and stimulation of cardiac vagal afferents. Acta physiol. scand. 80, 383 (1970)

20. Öberg, B., Thorén P.: Studies on left ventricular receptors, signalling in non-medullated vagal afferents. Acta physiol. scand. 85, 145 (1972)

21. Öberg, B., Thorén, P.: Circulatory responses to stimulation of medullated and nonmedullated afferents in the cardiac nerves in the cat. Acta physiol. scand. 87, 121 (1973)

22. Paintal, A.S.: Vagal afferents fibres. Ergebn. der Physiol. 52, 74 (1963)

23. Pasch, U.: Die reversible Blockade kardialer Afferenzen durch Lokalanästhesie der Perikardhöhle. Diss. med. Fak. Univ. Düsseldorf (1979)

24. Pohl, M.: Blockade sympathischer und vagaler Herzefferenzen durch perikardiale Lokalanästhesie mit Procain an Katzen. Diss. med. Fak. Univ. Düsseldorf (1980)

25. Randall, W.C., Szentivanyi, M., Pace, J.B., Wechsler, J.S., Kaye, M.P.: Patterns of sympathetic nerve projections on to the caine heart. Circ. Res. 22, 315 - 323 (1968)

26. Rud., J., Rosenfalck, P.: Local anesthetics. Acta physiol. scand. 51, suppl. 178 Copenhagen (1961)

27. Sachs, L.: Angewandte Statistik. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York (1974)

28. Scher, A.: Carotid and aortic regulation of arterial bloodpressure. Circulation 56, 521 - 528 (1977)

29. Strichartz, G.: Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. Anesthesiology, 45, 421 (1976)

30. Summerfield King, T., Coakly, J.B.: The intrinsic nerve cells of the cardiac atria of mammals and man. J. Anat. 92, 353 - 377 (1958)

31. Thames, M.D., Donald, D.E., Shepherd, J.T.: Behavior of cardiac receptors with nonmyelinated vagal afferents during spontaneous respiration in cats. Circ. Research 41, 694 (1977)

32. Thorén, P.: Reflex bradycardia eliced from left ventricular receptors during acute severe hypoxia in cats. Acta physiol. scand. 87, 103 (1973)

33. Thorén, P.: Characteristics of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferents in cats. Circ. Research 40, 415 (1977)

34. Thorén, P.: Atrial receptors with nonmedullated vagel afferents in the cat. Circ. Research 38, 357 (1976)

Für die Stellung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit sowie für die Bereitstellung einer Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. O. Arndt recht herzlich.
Ebenso bin ich den Mitarbeitern seines Instituts, vor allem Herrn L. F. Samodelov, für die gute Zusammenarbeit sehr zu Dank verpflichtet.

## Lebenslauf

Am 24. Juni 1956 wurde ich, Heike Wiebe, in Düsseldorf als Tochter des Studienrats Dr. Hans Wiebe und seiner Frau Margot, geb. Bac, geboren. Ich besuchte 4 Jahre die Grundschule und danach von 1966 an das neusprachliche Helene-Lange-Gymnasium in Düsseldorf, wo ich 1974 die Reifeprüfung bestand. Anschließend studierte ich an der Universität Düsseldorf ein Semester Chemie und begann im Sommer 1975, ebenfalls in Düsseldorf, mit dem Medizinstudium, das ich am 28. April 1981 mit der ärztlichen Prüfung abschloß. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im Juni 1981.

Mit den Vorbereitungen zu der vorliegenden Dissertation begann ich 1978. Die experimentellen Untersuchungen führte ich in der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie des Instituts für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf bei Herrn Professor Dr. med. J. O. Arndt durch.

Seit dem 1. Juli 1981 bin ich als Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des St. Clemens-Hospitals in Geldern tätig.